

# 浸润激素纳吸棉鼻腔术后填塞效果的前瞻性单盲 随机对照临床研究\*

曲静<sup>1</sup> 马晶影<sup>1</sup> 周兵<sup>1</sup> 黄谦<sup>1</sup> 黄振校<sup>1</sup> 王明婕<sup>1</sup> 李骋<sup>1</sup> 肖念慈<sup>1</sup> 陈函<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨慢性鼻窦炎伴鼻息肉内镜术后填塞浸润激素纳吸棉的有效性和安全性。方法:33 例行鼻内镜手术的慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者,手术结束时随机分配两侧术腔,分别填塞浸润普米克令舒或生理盐水的纳吸棉,于手术前后检测血清皮质醇水平,并于手术前及术后第 2、4、8、12、24 周随访时分别采集症状的 VAS 评分及 Lund-Kennedy 内镜评分,比较 2 组间在手术前后主、客观评分的差异,评估其安全性。结果:共有 30 例患者完成实验规定的 6 个月的术后随访。主观评分术后较术前明显下降,但术后第 2 周至 24 周实验侧评分与对照侧相当,差异无统计学意义。客观评估显示实验侧评分明显低于对照侧,且术后第 2~24 周均差异有统计学意义。患者术后 COR 水平( $5.97 \pm 4.10$ ) mmol/L 较术前( $12.48 \pm 4.33$ ) mmol/L 明显降低,但未出现用药后下丘脑垂体肾上腺轴抑制的相关临床表现。结论:浸润普米克令舒纳吸棉行鼻腔术后填塞可有效改善慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者鼻内镜术后主观症状,加快术腔黏膜恢复和上皮化,临床应用安全性良好。

**[关键词]** 鼻窦炎;鼻息肉;鼻腔填塞;糖皮质激素

doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.06.015

**[中图分类号]** R765.4 **[文献标志码]** A

## Efficacy and safety of pulmicort respulas-impregnated nasal dressing following endoscopic sinus surgery: a randomized, single-blind, placebo-controlled study

QU Jing MA Jingying ZHOU Bing HUANG Qian HUANG Zhenxiao  
WANG Mingjie LI Cheng XIAO Nianci CHEN Han

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100730, China)

Corresponding author: ZHOU Bing, E-mail: entzhou@263.net

**Abstract Objective:** To investigate the efficacy and safety of pulmicort respulas immerse with nasopore as nasal packing after nasal endoscopic surgery on patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. **Method:** This single-blind, randomized study recruit 33 patients diagnosed as chronic rhinosinusitis with polyposis. All of them underwent bilateral endoscopic sinus surgery and randomized to receive pulmicort respulas immersed nasopore in one nasal cavity and saline immersed nasopore contralaterally. Both groups were followed up at 2, 4, 8, 12, 24 weeks after operation. Subjective (VAS score) and objective (Lund-Kennedy score) scores are collected at each time point from both sides of nasal cavity. **Result:** There are 30 enrolled patients in the study completed the 24-week trial. Both the subjective and objective scores of two groups shows a significant reduction after the ESS operation. The VAS score of the two groups remains roughly unchanged during week 2 to week 24. A statistically significant difference of the Lund-Kennedy score can be detected between the groups from week 2 to week 24. Though the serum cortisol reduced ( $5.97 \pm 4.10$ ) mmol/L vs ( $12.48 \pm 4.33$ ) mmol/L after the surgery, neither group shows any clinical symptoms related with the hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression. **Conclusion:** This study demonstrated a significant improvement in postoperative healing in nasal cavities receiving pulmicort respulas immersed nasopore as nasal packing following ESS. This method of using budesonide is generally safe for patients with chronic rhinosinusitis with polyposis.

**Key words** sinusitis; nasal polyp; nasal tamponade; glucocorticoid

慢性鼻窦炎是耳鼻喉科临床常见疾病,临床上分为慢性鼻窦炎伴鼻息肉(CRSwNP)和慢性鼻窦

炎不伴鼻息肉(CRSsNP)2种表型,在西方国家发病率高达5%~12%<sup>[1]</sup>,在我国发病率为8%<sup>[2]</sup>。鼻内镜手术作为清除病变、恢复鼻腔鼻窦通气引流的技术手段已广泛应用于临床。在临床实践中,由于鼻腔、鼻窦的解剖结构特点、鼻窦黏膜炎症特征和手术切除行为模式,手术后行术腔填塞已成为鼻内镜手术外科技术的重要组成部分。鼻腔填塞的基本目的是借助鼻腔填塞物解决创面压迫止血和

\*基金项目:国家自然科学基金(No:81770977);北京市医院管理局“登峰”人才培养计划(No:DFL20150202);首都医科大学附属北京同仁医院重点医学专项基金“扬帆计划”(No:trzdyxzy201702);“首都临床特色应用研究”专项(No:Z181100001718103)

<sup>1</sup>首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科 教育部耳鼻咽喉头颈外科学重点实验室(北京,100730)  
通信作者:周兵, E-mail: entzhou@263.net

防止术腔粘连等问题<sup>[3]</sup>。但随着临床实践和对鼻腔鼻窦黏膜炎症的研究深入,鼻内镜手术中更加注重黏膜的保留和切除的合理性,对于保留下来的黏膜,则更加注重通过抗炎促进黏膜恢复。除了关注手术后采用鼻用激素或其他抗炎药物治疗,许多学者探索以填塞物为载体,结合抗炎药物填塞鼻腔,在止血的同时,促进术腔黏膜愈合及上皮化<sup>[4-5]</sup>。普米克令舒是可在黏膜局部吸收的糖皮质激素布地奈德的水溶性制剂,除了具有适中的亲水性及亲脂性,其独特的酯化作用,可以延长药物在气道黏膜内的滞留时间<sup>[6]</sup>。

本实验采用前瞻性、随机单盲方法,以纳吸棉作为药物载体,旨在止血的同时,发挥糖皮质激素的抗炎作用并促进伤愈。实验通过随机选择一侧术腔填塞浸润布地奈德混悬液的纳吸棉,并与对侧单纯填塞生理盐水纳吸棉比较,观察手术前后患者主、客观评分的差异及血清皮质醇(COR)水平的变化,评估该方法的治疗效果及用药安全性,为临床慢性鼻窦炎患者鼻内镜术后填塞的选择提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2016-10—2018-10 就诊于我科并行鼻内镜下双侧鼻息肉切除及鼻窦开放的 CRSwNP 患者 33 例。其中 30 例患者完成为期 6 个月的术后随访观察,3 例于术后失访,未纳入统计学分析。30 例患者中男 18 例,女 12 例;年龄(44.48±15.47)岁。术前哮喘患者 11 例,12 例有过敏史。术前 COR 为(12.38±4.33) mmol/L。实验侧 Lund-Mackay 评分为 10.28±1.46,对照侧 Lund-Mackay 评分为 10.16±1.59,术前两侧鼻腔的主、客观评分大致相当。所有入组患者均自愿参与本研究且已签署知情同意书。本研究已通过医学伦理审核并完成临床试验注册。

1.2 实验设计

采集所有入组患者术前相关资料,包括患者基本信息、病史(有无哮喘、过敏史)、实验室检查(外周血嗜酸粒细胞、COR 水平)、辅助检查(嗅觉测定、过敏原测定、鼻窦 CT)、主客观评分(VAS 评分、Lund-Mackay 评分、Lund-Kennedy 评分)等。其中 VAS 评分包含 6 项(鼻塞、流涕、面部胀痛、嗅觉障碍、鼻腔异味、耳闷胀);Lund-Kennedy 评分包含 5 项(息肉、水肿、分泌物、结痂、瘢痕)。详细的随机对照临床试验流程见图 1。

1.3 纳入和排除标准

纳入标准:①患者年龄 18~70 周岁;②双侧 CRSwNP 患者,每侧鼻窦的 VAS 评分 > 3 分, Lund-Mackay 总分 > 4 分;③依从性良好,愿意并且能够按照要求进行随访观察;④经研究者判定无

手术禁忌证。

排除标准:①最近 4 周曾参加其他药物或医疗器械临床试验;②未得到控制的全身性疾病;③妊娠或半年内有妊娠计划者、哺乳期妇女;④真菌性、变应性真菌性鼻窦炎;⑤鼻腔鼻窦肿瘤性疾病;⑥正在进行全身甾体类激素治疗;⑦影响呼吸道纤毛功能的遗传性疾病,包括不动纤毛综合征、囊性纤维化等。

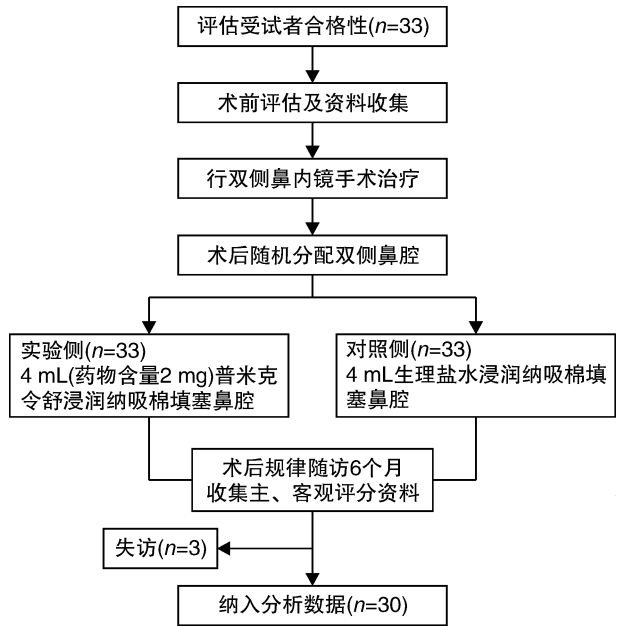


图 1 随机对照临床试验流程图

1.4 手术及填塞

全部入组患者均由本课题组主任医师完成鼻内镜下双侧鼻息肉切除及鼻窦开放术,并于手术结束时,开启利用 SAS 软件生成的随机数字表制成密封、编号的随机信封,由术者根据信封内容分别对双侧鼻腔行填塞处理。其中,实验侧鼻腔填塞浸润普米克令舒 4 mL(药物含量 2 mg)的纳吸棉 1.5 根,对照侧鼻腔填塞浸润生理盐水 4 mL 的纳吸棉 1.5 根。

1.5 术后处理和随访

术后行常规药物治疗,并于术后第 2、4、8、12、24 周于门诊访视,收集并记录术后相关资料,包括 COR 水平、VAS 评分、Lund-Kennedy 评分、鼻腔内镜图像等。对比实验侧和对照侧主观症状评分及客观内镜评分,评价浸润普米克令舒纳吸棉行术后鼻腔填塞的疗效;比较手术前后 COR 水平的变化及患者相关临床表现以评价激素局部填塞应用的安全性。

1.6 统计学处理

所有数据分析均采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,计数资料以比或者

率表示。对手术前后患者主、客观评分行配对样本 Wilcoxon 符号秩和检验以比较其差异。数据采用双侧检验方法,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 主观症状评估

手术前后相比,主观症状 VAS 总分呈下降趋势,实验侧评分略低于对照侧,但在术后 2~24 周内差异无统计学意义(各随访节点  $P > 0.05$ ),见图 2。在 VAS 评分中,鼻塞、流涕、嗅觉障碍等症状在治疗后得到很好的改善,但两侧相比差异无统计学意义;而面部胀痛、鼻腔异味、耳闷胀等症状手术前后无明显变化(图 3)。

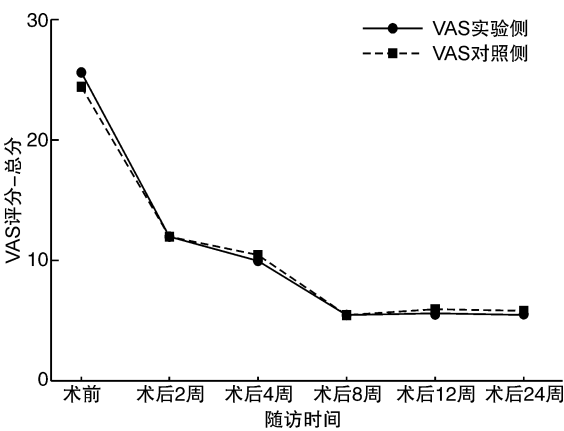


图 2 两侧 VAS 评分总分治疗前后变化趋势

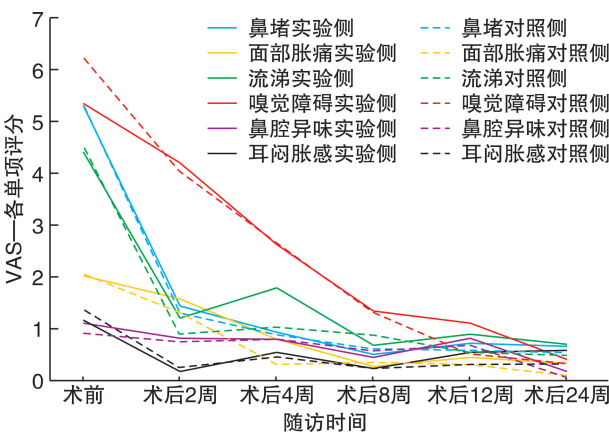


图 3 两侧 VAS 各单项评分治疗前后变化趋势

### 2.2 客观症状评估

通过 Lund-Kennedy 评分法量化评估治疗前后鼻腔局部黏膜的恢复及转归情况。使用量表分侧别统计实验侧及对照侧在各随访节点术腔黏膜的状态。治疗前后双侧内镜评分均呈显著下降趋势,且实验侧在术后第 2 至 24 周均较对照侧有统计学差异( $P < 0.05$ ),见表 1。主、客观症状评分在治疗前后的变化见图 4。

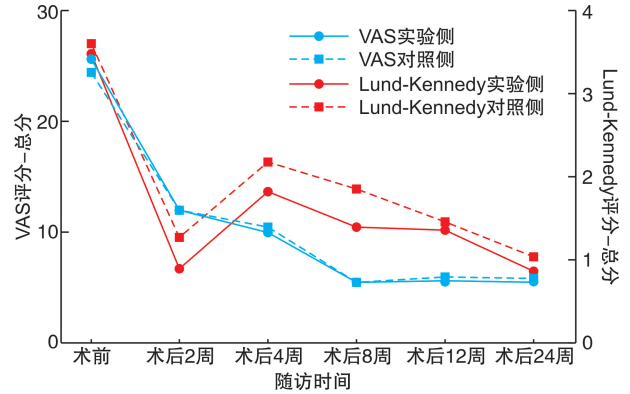


图 4 主、客观症状评分的治疗前后变化对比情况

表 1 治疗前后两侧 Lund-Kennedy 评分比较

时间	实验侧	对照侧	P
基线水平	3.48±1.15	3.60±1.15	0.256
术后 2 周	0.89±0.89	1.26±0.87	0.002
术后 4 周	1.83±0.75	2.17±0.97	0.028
术后 8 周	1.41±0.92	1.87±1.00	0.001
术后 12 周	1.36±0.36	1.45±0.80	0.014
术后 24 周	0.86±0.61	1.03±0.74	0.006

### 2.3 鼻内镜检查

鼻内镜下鼻腔鼻窦的黏膜情况:术后 2 周,术腔清理后可见少量填塞物残留(图 5);术后 4 周,双侧术腔黏膜水肿,可见囊泡及黏性分泌物(图 6);术后 8 周,实验侧局部黏膜水肿,对照侧局部黏膜水肿伴少量囊泡(图 7);术后 12 周,双侧术腔基本上皮化,对照侧中鼻甲与鼻中隔可见瘢痕粘连(图 8);术后 24 周双侧术腔黏膜上皮化良好,对照侧中鼻甲与鼻中隔可见瘢痕粘连(图 9)。

### 2.4 激素局部应用的安全性评估

治疗前患者 COR 水平为  $(12.38 \pm 4.33)$  mmol/L,行激素填塞后 24~48 h 复测 COR 水平为  $(5.97 \pm 4.10)$  mmol/L,较术前明显下降( $P < 0.01$ )。所有入组患者未在住院期间或者门诊随访期间观察到下丘脑垂体肾上腺轴抑制相关临床表现。

## 3 讨论

鼻腔填塞作为鼻内镜手术技术的重要环节,自 1951 年应用于临床以来<sup>[7]</sup>,其填塞材料及填塞方式就不断演变发展。早期不可降解材料的应用常常伴随着较差的患者舒适度,并可引起黏膜再次损伤、中隔穿孔、肉芽及瘢痕组织增生、感染等不良反应<sup>[8]</sup>。目前,各类新型可降解材料的出现可基本满足临床应用的多样化需求,然而,在鼻内镜术后术腔黏膜愈合过程中,选择恰当的填塞材料和填塞策略更有利于促进其愈合及转归。

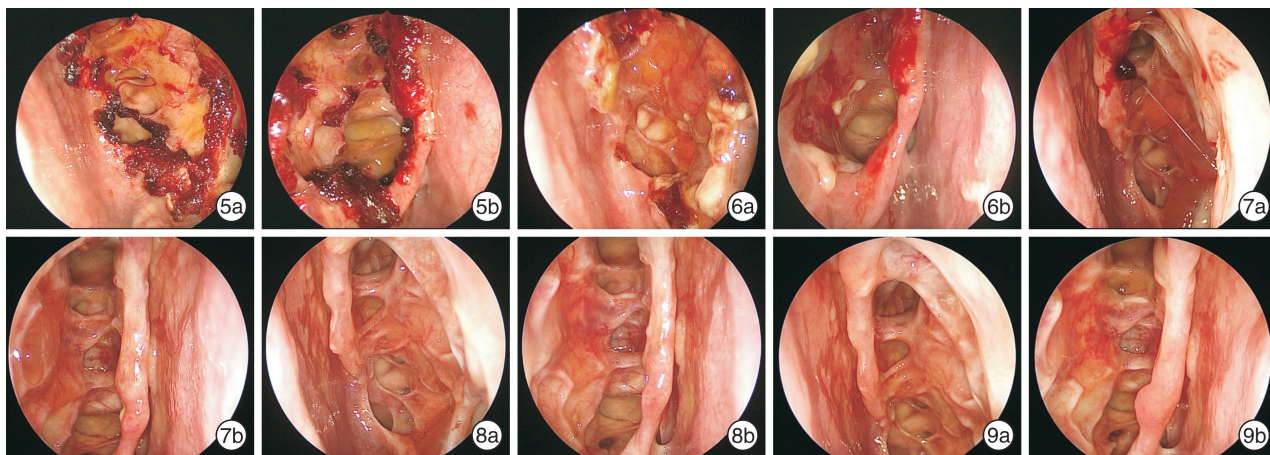


图 5 术后 2 周鼻腔鼻窦黏膜实验侧 (5a) 和对照侧 (5b) 比较; 图 6 术后 4 周鼻腔鼻窦黏膜实验侧 (6a) 和对照侧 (6b) 比较; 图 7 术后 8 周鼻腔鼻窦黏膜实验侧 (7a) 和对照侧 (7b) 比较; 图 8 术后 12 周鼻腔鼻窦黏膜实验侧 (8a) 和对照侧 (8b) 比较; 图 9 术后 24 周鼻腔鼻窦黏膜实验侧 (9a) 和对照侧 (9b) 比较

通过填塞材料与糖皮质激素的联合应用,可将激素减轻局部黏膜水肿及炎性渗出、抑制黏膜重塑并促进术腔黏膜上皮化的作用与填塞材料本身的支撑、机械压迫作用相结合。Xu 等<sup>[9]</sup> 回顾性研究了鼻内镜术后激素联合可吸收材料行鼻腔填塞与不可吸收材料行鼻腔填塞对术腔粘连的影响,指出联合应用出现术后鼻腔粘连发生率为 2.0%,明显优于对照组的 5.6%,但该研究属于回顾性分析,对术腔粘连的影响没有排除填塞材料不同带来的干扰。Zhao 等<sup>[10]</sup> 前瞻性研究了鼻内镜术后糠酸莫米松浸润纳吸棉填塞对术腔黏膜的影响,发现更高剂量和更长时间的激素浸润填塞处理方式可以获得更好的促进术腔黏膜转归。由此可见,通过以填塞材料为载体的形式给药,可使局部激素在术后早期最大程度发挥作用。

本研究中 VAS 评分术后明显降低,尤其是鼻塞、流涕及嗅觉障碍等不适症状较术前明显缓解,考虑主要与鼻内镜手术清除病变及炎症负载、通畅鼻腔鼻窦通气引流等作用相关,两侧在主观评分方面无统计学差异,与以往对鼻腔局部激素应用研究出现主、客观症状分离的结果相似<sup>[11]</sup>。然而,从客观评分指标即 Lund-Kennedy 评分来看,鼻内镜术后应用填塞材料联合局部激素可明显减轻术腔黏膜水肿、抑制瘢痕形成并促进术腔黏膜上皮化。这也印证了 Zhao 等<sup>[10]</sup> 利用浸润激素纳吸棉鼻腔术后填塞对促进术腔黏膜转归的积极作用。另外,本研究发现术后 COR 水平明显降低,考虑与手术及麻醉过程引起的机体应激反应有关。与口服激素相比,鼻用糖皮质激素局全身吸收率低 (<1%~40%)<sup>[12-13]</sup>,低剂量使用无明显不良反应,安全性好。

本研究中选用的纳吸棉属新型可降解填塞材料,由氨基甲酸乙酯为原料聚合而成,具有良好的吸水性和柔韧性,致敏度低,降解后易清除<sup>[14]</sup> 等特

点,使纳吸棉具备了药物载体的特性。将纳吸棉与局部激素联合填塞可以发挥多重优势:①术后早期局部给药,使激素在黏膜转归早期发挥抗炎、抗水肿、抑制黏膜重塑的作用;②直接作用于手术部位,使药物最大程度接触术区黏膜,尤其是鼻喷激素及鼻腔灌洗液无法达到的区域;③以纳吸棉为载体使激素形成“缓释”作用,可于术后早期维持一定的药物浓度。近年来,新兴的鼻内支架等材料可通过激素持续释放以达到术腔持续给药和抗炎的目的<sup>[15-16]</sup>,但其激素释放呈逐渐衰减趋势,且对术腔的支撑力较弱,术腔出血概率增加,且因其网状结构易结痂,给术腔黏膜恢复带来不利影响,故鼻内支架是否优于其他填塞材料仍需要后续研究验证。除此之外, Kim 等<sup>[17-18]</sup> 提出鼻内镜术后不填塞方案,以期减少鼻腔填塞导致的鼻塞、头痛及术腔清理等问题,但术后不行鼻腔填塞同时增加了术腔出血及术腔粘连的风险;术后术腔的“空置”导致结痂增多,可引起另外的不适感和痂下感染。因此,尽管患者术后舒适程度改善,特别是通气感受较好,但抗炎依然是不容忽视的重要问题。

纳吸棉作为一种良好的药物载体,通过浸润普米克令舒的方式行 CRSwNP 患者术腔填塞,可以发挥很好的抗炎作用,和对照侧相比,黏膜水肿程度显著降低,可操作性强,安全性良好,可常规应用于临床实践。但本研究入组病例样本量较少,期望今后在临床表型基础上结合伴发哮喘或过敏等因素进一步分组,同时增大样本量并延长患者的随访时间,以观察激素浸润纳吸棉鼻腔填塞的长期效果。

参考文献

[1] Fokkens W, Desrosiers M, Harvey R, et al. EP-OS2020: development strategy and goals for the latest European Position Paper on Rhinosinusitis [J]. Rhinology, 2019, 57(3): 162-168.

- [2] 付清玲,史剑波.我国慢性鼻-鼻窦炎的流行病学特征及其伴随疾病和危险因素解析[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,32(5):321-324.
- [3] Massey CJ, Singh A. Advances in Absorbable Biomaterials and Nasal Packing[J]. Otolaryngol Clin North Am, 2017, 50(3): 545-563.
- [4] Hwang CS, Al Sharhan SS, Kim BR, et al. Randomized controlled trial of steroid-soaked absorbable calcium alginate nasal packing following endoscopic sinus surgery[J]. Laryngoscope, 2017, 128(2): 311-316.
- [5] Sabarinath V, Harish MR, Divakaran S. Triamcinolone Impregnated Nasal Pack in Endoscopic Sinus Surgery: Our Experience[J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2017, 69(1): 88-92.
- [6] Tashkin DP, Lipworth B, Brattsand R. Benefit: Risk Profile of Budesonide in Obstructive Airways Disease [J]. Drugs, 2019, 79(16): 1757-1775.
- [7] Massey CJ, Suh JD, Tessema B, et al. Biomaterials in Rhinology[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2016, 154(4): 606-617.
- [8] Hobson CE, Choby GW, Wang EW, et al. Systematic review and metaanalysis of middle meatal packing after endoscopic sinus surgery[J]. Am J Rhinol Allergy, 2015, 29(2): 135-140.
- [9] Xu J, Park SJ, Park HS, et al. Effects of triamcinolone-impregnated nasal dressing on subjective and objective outcomes following endoscopic sinus surgery [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2016, 273(12): 4351-4357.
- [10] Zhao KQ, Yu YQ, Yu HM. Effects of mometasone furoate-impregnated biodegradable nasal dressing on endoscopic appearance in healing process following endoscopic sinus surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2018, 8(11): 1233-1241.
- [11] Harvey RJ, Snidvongs K, Kalish LH, et al. Corticosteroid nasal irrigations are more effective than simple sprays in a randomized double-blinded placebo-controlled trial for chronic rhinosinusitis after sinus surgery[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2018, 8(4): 461-470.
- [12] Fandiño M, Macdonald KI, Lee J, et al. The use of postoperative topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Rhinol Allergy, 2013, 27(5): e146-157.
- [13] Hong SD, Kim JH, Dhong HJ, et al. Systemic effects and safety of triamcinolone-impregnated nasal packing after endoscopic sinus surgery: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study[J]. Am J Rhinol Allergy, 2013, 27(5): 407-410.
- [14] Yan M, Zheng D, Li Y, et al. Biodegradable nasal packings for endoscopic sinonasal surgery: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2014, 9(12): e115458.
- [15] Huang Z, Hwang P, Sun Y, et al. Steroid-eluting sinus stents for improving symptoms in chronic rhinosinusitis patients undergoing functional endoscopic sinus surgery[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 6(6): CD010436.
- [16] Goshtasbi K, Abouzari M, Abiri A, et al. Efficacy of steroid-eluting stents in management of chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery: updated meta-analysis[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2019, 9(12): 1443-1450.
- [17] Kim JS, Kwon SH. Is nonabsorbable nasal packing after septoplasty essential? A meta-analysis[J]. Laryngoscope, 2017, 127(5): 1026-1031.
- [18] Stern-Shavit S, Nachalon Y, Leshno M, et al. Middle meatal packing in endoscopic sinus surgery-to pack or not to pack? a decision-analysis model[J]. Laryngoscope, 2017, 127(7): 1506-1512.

(收稿日期:2019-11-01)